



TITLE:

樹状細胞サブセット間におけるインバリアントNKT細胞への抗原提示能の比較(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

牛田, 万貴

CITATION:

牛田, 万貴. 樹状細胞サブセット間におけるインバリアントNKT細胞への抗原提示能の比較. 京都大学, 2016, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19870>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-01-01に公開

(続紙 1)

京 都 大 学	博士（生命科学）	氏 名	牛 田 万 貴
論 文 題 目	樹状細胞サブセット間におけるインバリエント NKT 細胞への抗原提示能の比較		
(論文内容の要旨)			
<p>樹状細胞（DC）は、CD4 T 細胞および CD8 T 細胞によって担われる獲得免疫応答の誘導において強力な抗原提示細胞として機能することが知られている。一方、DC は表現型だけでなく機能も異なる複数のサブセットから構成されることも明らかになっている。</p> <p>タンパク質抗原提示は主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス II 分子やクラス I 分子を介して行われる。インバリエントな Vα14 TCR を発現する NKT 細胞（iNKT 細胞）に対しても、DC は脂質抗原を MHC クラス I 様分子である CD1d を介して提示し、大量の IFN-γならびに IL-4 産生を誘導する。その一方で、DC 自身が iNKT 細胞上の CD40L からの刺激を、CD40 を介して受けることにより活性化され、IL-12 を産生して iNKT 細胞の IFN-γ産生を亢進することも明らかである。しかし、このような DC と iNKT 細胞間の相互作用における DC サブセットの細胞機能についての詳細な検討はなされていない。</p> <p>iNKT 細胞を活性化することが知られているα-Galactosylceramide (αGC)をモデル抗原とし、マウス脾臓の 2 つの conventional DC サブセット（CD8⁺DC と CD8⁻DC）の抗原の取り込み能について、蛍光標識したαGC をマウスに投与して調べたところ、CD8⁺DC で CD8⁻DC より多くのαGC が取り込まれることが判明した。さらに、精製した iNKT 細胞に対するサイトカイン産生誘導能も CD8⁺DC の方が高いとの結果が得られた。<i>in vitro</i> での蛍光標識αGC の取り込みを経時的に調べても CD8⁺DC の方が CD8⁻DC より高いことが確認された。また、蛍光の減衰においては、CD8⁺DC の方が CD8⁻DC より長時間にわたって、抗原を分解せずに保持できること、αGC/CD1d 複合体形成も取り込み量に比例していることが明らかになった。iNKT 細胞をもたない Jα18 欠損マウスを用いた <i>in vivo</i> へのαGC 投与実験でも CD8⁺DC の方が CD8⁻DC より強い iNKT 細胞活性化能をもつことが示されたが、野生型マウスの場合に比べて弱く、CD80, CD40 などの発現上昇がほとんど見られないことから、iNKT 細胞と DC との直接の細胞間相互作用が重要であることが示唆された。</p> <p>蛍光標識αGC の脾臓内分布の検討においては周縁洞に分布する DC への取り込みが観察された。脾臓 CD8⁺DC は白脾質に分布すると考えられているが、Langerin を発現することも知られているため、Langerin- diphtheria toxin receptor (DTR)マウスを用いて Langerin 陽性細胞の除去の血清中サイトカイン産生への影響を調べた。その結果、IFN-γと IL-12 の産生低下が認められた。一方、iNKT 細胞は CXCR6 を発現して CXCL16 によって誘引され、細胞間接着が後進することも明らかにされているため、DC サブセット間での CXCL16 の発現を比較したところ、CD8⁺DC の方が有意に高いことが示された。</p> <p>以上の結果より、iNKT 細胞活性化において IFN-γ産生を誘導する上で CD8⁺DC は CD8⁻DC に比べて強力な抗原提示細胞として機能すること、その機能には周縁洞での分布や血行性抗原の有効な補足に加えて、iNKT 細胞との相互作用が重要な役割を担っていることが明らかになった。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

樹状細胞 (DC) は生体内に広く分布し、外来性ならびに内在性の物質に対する CD4 T 細胞や CD8 T 細胞による免疫応答と免疫寛容の誘導・制御に作用する抗原提示細胞として知られている。T 細胞に対しては、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I およびクラス II 分子に結合したペプチドを提示する。しかし、限られた組み合わせの T 細胞抗原受容体 (TCR) を発現するインバリアント NKT (iNKT) 細胞に対しては、MHC クラス I 様の構造をもつ CD1d 分子を介して脂質抗原を提示することが明らかである。とりわけ iNKT 細胞に強力な活性化と IFN- γ や IL-4 産生を誘導する抗原提示細胞として注目される DC ではあるが、DC には複数のサブセットが存在することも知られている。また、各 DC サブセットでは T 細胞応答との関連における機能にも違いがあることが明らかになってきている。しかし、iNKT 細胞活性化における各 DC サブセットの機能については詳細な解析がなされていないことに注目して本研究は行われた。

その結果本研究では、iNKT 細胞の活性化の過程において、CD8⁺DC は CD8⁻DC に勝る抗原提示細胞として機能していることが示された。その要因としては、以下の点が示されている。先ず、CD8⁺DC はより多くの抗原を取り込むことができること、さらに緩やかな分解により効果的に CD1d との複合体形成が可能となることである。また、CD8⁺DC は iNKT 細胞との初期の相互作用によって抗原提示分子である CD1d や補助刺激分子である CD86, CD40 などの発現をより強く上昇させることが可能であり、発現が上昇した CD40 と iNKT 細胞の CD40L を介する細胞間相互作用によって、CD8⁺DC は IL-12 産生を誘導することができる。その結果として、CD8⁺DC は iNKT 細胞に多量の IFN- γ 産生を誘導できることも CD8⁺DC の高い機能を示す要因である。またさらに、初期の細胞間相互作用を可能にする CD8⁺DC の優位性は、Lagenrin を発現する CD8⁺DC が脾周縁洞に分布し、血行性に由来する抗原を補足することが容易であり、しかも、iNKT 細胞を誘引するケモカインに対するレセプター分子をより強く発現することでも CD8⁺DC の高い機能を説明できる。

以上の結果は、CD8⁺DC サブセットの iNKT 細胞活性化機能の優位性を的確に示したものであり、生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見を提示している。

よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。なお、平成 28 年 2 月 1 日、論文内容とそれに関した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日